



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 03 AOUT 2004

**DOCUMENT DE  
PRIORITÉ**

**PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA RÈGLE  
17.1. a) OU b)**

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 © W / 030103

### REMISE DES PIÈCES

DATE

29 JUIL. 2003

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0309306

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

29 JUL. 2003

PAR L'INPI

### 1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Cabinet REGIMBEAU  
20, rue de Chazelles  
75847 PARIS CEDEX 17  
FRANCE

### Vos références pour ce dossier

(facultatif) 240127 D20699 ISM

### Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

### 2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de  
brevet européen Demande de brevet initiale

☐

N°

Date

### 3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

UTILISATION D'UN DERIVE DE BIGUANIDE POUR PROTEGER LA PEAU DES RADIATIONS UVB.

### 4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE  
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE  
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

### 5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☐ Personne morale

☒ Personne physique

Nom  
ou dénomination sociale

POTIER Pierre

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile  
ou  
siège

Rue

14, avenue de Breteuil, 75007 PARIS

Code postal et ville

Pays

FRANCE

Française

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**  
page 2/2

**BR2**

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

29 JUIL 2003

LIEU

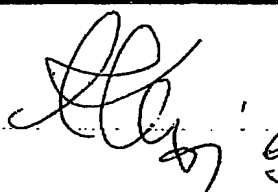
75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0309306

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 030103

|   |                      |  |
|---|----------------------|--|
| <b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b>   |                      | 240127 ISM   |
| Nom   |                      |  |
| Prénom  |                      |  |
| Cabinet ou Société  |                      | Cabinet REGIMBEAU  |
| N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel   |                      |  |
| Adresse   | Rue                  | 20, rue de Chazelles   |
|   | Code postal et ville | 75847 PARIS CEDEX 17   |
|   | Pays                 |  |
| N° de téléphone (facultatif)  |                      | 01 44 29 35 00   |
| N° de télécopie (facultatif)  |                      | 01 44 29 35 99   |
| Adresse électronique (facultatif)   |                      | info@regimbeau.fr  |
| <b>7 INVENTEUR (S)</b>  |                      | Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques   |
| Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes   |                      | <input checked="" type="checkbox"/> Oui<br><input type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)  |
| <b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>   |                      | Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)   |
| Établissement immédiat ou établissement différé   |                      | <input checked="" type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>  |
| Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)   |                      | Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt<br><input type="checkbox"/> Oui<br><input type="checkbox"/> Non   |
| <b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>   |                      | Uniquement pour les personnes physiques<br><input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)<br><input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG |
| <b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>  |                      | <input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences  |
| Le support électronique de données est joint  |                      | <input type="checkbox"/>   |
| La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe |                      | <input type="checkbox"/>   |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes   |                      |  |
| <b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>  |                      | <b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  |
| <br>92-1284                              |                      | L. MARIELLO  |

La présente invention concerne l'utilisation d'un dérivé de biguanide pour protéger la peau contre les effets nocifs des radiations UVB et/ou pour protéger la peau contre les effets indésirables et/ou inesthétiques des radiations UVB.

5

Il est connu que les rayonnements ultraviolets (UV) de longueurs d'ondes comprises entre 280 nm et 400 nm qui arrivent sur la peau en provenance du soleil, sont de 2 types, à savoir les UVA et les UVB. Les rayons de longueur d'ondes comprises entre 280 nm et 320 nm, appelés UVB sont  
10 très énergétiques mais pénètrent peu profondément dans la peau. Ils sont à l'origine des érythèmes et des brûlures cutanées, et empêchent ainsi le développement du bronzage. Leur pouvoir érythémal est 1000 fois supérieur aux UVA et leur participation à la genèse des cancers est non négligeable.

15 On sait également que la sensibilité aux rayonnements solaires est très variable selon l'individu. Elle est fonction de ce qui est appelé le « phototype » de l'individu. Il faut aussi différencier les effets des UV aux doses habituelles en fonction de la fréquence d'exposition. En effet, une exposition aux UVA d'énergie moyenne n'entraîne qu'une pigmentation,  
20 alors qu'une exposition aux UVB d'énergie moyenne n'entraîne qu'un coup de soleil. Par contre les expositions longues et chroniques aux UVB entraînent la sénescence cutanée et les cancers cutanés. En effet à long terme, les rayons solaires sont responsables du vieillissement de la peau, (les rides, la couperose, l'amincissement de la peau), et surtout des cancers  
25 de la peau. 95 % de ces cancers sont situés aux endroits les plus souvent exposés au soleil. Les coups de soleil sévères au cours de la jeunesse peuvent donner des cancers graves à l'âge adulte.

De nombreux filtres solaires sont connus à ce jour. Toutefois, en raison du besoin de plus en plus important de tels filtres afin de se protéger du soleil  
30 tout en bronzant, la recherche de nouveaux produits protégeant la peau contre les UVB est toujours d'actualité.

De façon surprenante, les inventeurs ont découvert qu'un dérivé de biguanide, avantageusement la metformine, avait un effet protecteur de la peau contre les UVB.

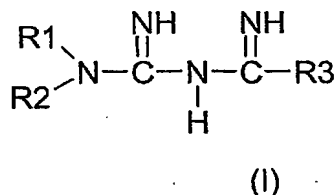
- 5 Des compositions pharmaceutiques à base de biguanides sont déjà connues. Elles sont utilisées sous forme orale dans le traitement de certaines formes de diabète, et principalement du diabète du type II non insulino-dépendant, comme agents antihyperglycémiants qui favorisent le retour à l'équilibre glycémique.
- 10 La metformine est le dérivé de biguanide le plus utilisé dans ce type de traitement.  
Ce médicament est administré par voie orale sous forme de comprimés contenant 500, 850 mg ou 1 g. de principe actif.  
La posologie journalière est comprise entre 1 et 2 g. quelques fois plus.
- 15 L'évaluation clinique de la metformine en phase I a montré l'absence de toxicité de la molécule étudiée aux doses hypoglycémiantes. La tolérance au produit se révèle bonne, sa toxicité chronique quasi-nulle. Il n'y a pas de modification de la croissance ni du comportement des animaux; la formule sanguine, l'urémie et les fonctions hépatiques ne sont pas altérées.
- 20 L'effet antihyperglycémique de la metformine serait dû d'une part à l'augmentation de l'activité de l'insuline endogène et d'autre part à l'action de la metformine à travers des mécanismes indépendants de l'insuline. En effet, l'action de la metformine se traduit par la diminution de l'absorption intestinale du glucose, l'augmentation de l'absorption cellulaire du glucose
- 25 sanguin et la diminution de la production du glucose par le foie (suppression de la néoglucogenèse) ainsi que la quantité d'insuline nécessaire pour normaliser la glycémie. Ces effets résultent, en partie, du pouvoir de la metformine à amplifier l'action de l'insuline existante par une augmentation de l'activité de l'enzyme tyrosine kinase du récepteur de l'insuline, ce qui
- 30 déclenche la cascade de signalisation "post-récepteur".

La metformine est également connue dans des compositions topiques pour favoriser la cicatrisation et comme ayant une action angiogénique (FR 2 809 310).

De plus, certains dérivés de biguanides sont également connus comme  
5 ayant une action anti-inflammatoire (US 4 163 800).

Toutefois, aucun de ces documents ne décrit ni ne suggère l'utilisation d'un dérivé de biguanide pour protéger la peau contre les UVB.

10 La présente invention concerne donc l'utilisation d'un dérivé de biguanide de formule générale I suivante :



15 dans laquelle :

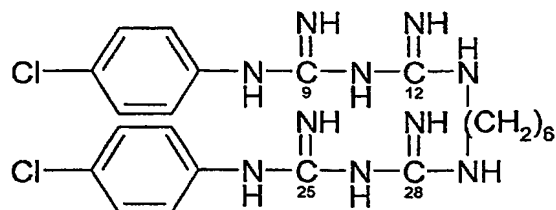
les groupes R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un groupe cycloalkyle, un hétérocycle, un groupe alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un groupe aryle, un groupe aralkyle, un groupe aryloxyalkyle ou un groupe hétéroaryle

20 ou R1 et R2 pris ensemble représentent un alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> pouvant contenir un ou plusieurs hétéroatomes

et le groupe R3 représente une amine primaire, secondaire ou tertiaire

ou de son sel pharmaceutiquement acceptable

25 à l'exception du composé de formule



pour fabriquer un médicament destiné à protéger la peau contre les effets nocifs des radiations UVB.

Par le terme de « groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> », on entend au sens de la présente invention tout groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, linéaire ou ramifié, comme par exemple les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle ou butyle ainsi que leurs isomères.

Par le terme de « groupe cycloalkyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbones, comme par exemple le groupe cyclohexanyle.

Par le terme de « hétérocycle », on entend au sens de la présente invention tout cycle contenant de 3 à 7 atomes, un ou plusieurs d'entre eux étant un hétéroatome tel que par exemple l'atome d'azote, d'oxygène ou de soufre, les autres étant des atomes de carbones.

Par le terme de « groupe alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> », on entend au sens de la présente invention tout groupe alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, linéaire ou ramifié tel que les groupes vinyle ou allyle.

Par le terme de « groupe aryle », on entend au sens de la présente invention tout groupe aromatique hydrocarboné tel que par exemple le groupe phényle, qui peut contenir un ou plusieurs substituants, comme par exemple, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> tel que défini ci-dessus, un groupe alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> tel que défini ci-dessus, ou un halogène.

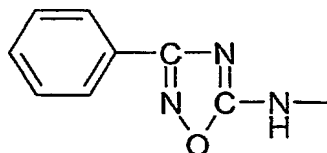
Par le terme de « groupe hétéroaryle », on entend au sens de la présente invention tout groupe aromatique hydrocarboné contenant un ou plusieurs hétéroatomes, tels que par exemple des atomes de soufre, d'azote ou d'oxygène, et pouvant porter un ou plusieurs substituants, comme par exemple, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> tel que défini ci-dessus, un groupe alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> tel que défini ci-dessus, ou un halogène. Des exemples de groupes hétéroaryle sont les groupes furyle, isoxazyle, pyridyle, pyrimidyle.

Par le terme de « groupe alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> », on entend au sens de la présente invention tout groupe alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> tels que par exemple les groupes éthylène, triméthylène, tétraméthylène ou pentaméthylène.

- Par le terme « de sel pharmaceutiquement acceptable », on entend au sens
- 5 de la présente invention tout sel préparé à partir de tout acide non toxique pharmaceutiquement acceptable, y compris les acides organiques et inorganiques. De tels acides incluent l'acide acétique, benzoïque, citrique, éthanesulfonique, fumarique, gluconique, glutamique, bromhydrique, chlorydrique, lactique, maléique, malique, mandélique,
- 10 méthanesulfonique, mucique, nitrique, pamoïque, pantothénique, phosphorique, succinique, tartarique et paratoluènesulfonique. Avantageusement, on utilise l'acide chlorhydrique.

- Dans un mode de réalisation de l'invention, le médicament est destiné à
- 15 protéger la peau contre les coups de soleil et les cancers de la peau. De façon avantageuse, le médicament a une activité protectrice vis à vis de l'effet photo immunosuppresseur induit par une irradiation UVB sur les cellules de Langerhans.

- 20 Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, le groupe R3 représente l'amine secondaire de formule suivante :



- Dans un mode avantageux de réalisation de l'invention, le groupe R3 représente NH<sub>2</sub>.
- 25 Dans un autre mode de réalisation de l'invention, les groupes R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>. Avantageusement, le dérivé de biguanide est la metformine, de façon encore plus avantageuse sous la forme d'un chlorhydrate.



- En particulier, le médicament peut se présenter sous une forme pharmaceutique à usage local, avantageusement du type huile, crème, mousse, liniment, lotion, pommade, liquide, gel, lait ou « spray ». Les formes peuvent être à véhicule monophasique constituées d'un gel neutre
- 5 d'hydroxypropylcellulose ou d'un gel chargé formé de carboxyméthylcellulose de sodium. On peut également préparer des crèmes, formes à véhicule biphasique, comportant une phase hydrophile dispersée dans une phase lipophile.
- 10 Avantageusement, le médicament contient de 0,02 à 2% en poids du dérivé de biguanide de formule générale I ou de son sel pharmaceutiquement acceptable et un excipient approprié. Ces excipients peuvent être choisis parmi des composés présentant une bonne compatibilité avec ce principe actif. Il s'agit par exemple des polymères hydrosolubles de type polymère
- 15 naturel, tels les polysaccharides (gomme xanthane, gomme de caroube, peptine...) ou polypeptides, des dérivés cellulosiques type méthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl-méthylcellulose ou encore des polymères synthétiques, polaxamers, carbomers, PVA ou PVP.
- Enfin, il est à la portée de tout homme de l'art d'ajouter dans cette
- 20 composition cosmétique divers excipients type cosolvant comme l'éthanol, le glycérol, l'alcool benzylique, des humectants (glycérol), des agents facilitant la diffusion (transcurool, urée), ou encore des conservateurs antibactériens (p-hydroxybenzoate de méthyle à 0,15%). Elle peut également contenir des agents tensioactifs, des agents stabilisants, des émulsifiants,
- 25 des épaississants, d'autres principes actifs conduisant à un effet complémentaire ou éventuellement synergique, des oligo-éléments, des huiles essentielles, des parfums, des colorants, du collagène, des filtres chimiques ou minéraux, des agents hydratants ou des eaux thermales.
- 30 Avantageusement ce médicament antisolaire se présente sous la forme d'une émulsion de type huile-dans-eau (c'est-à-dire un support pharmaceutiquement acceptable constitué d'une phase continue

dispersante aqueuse et d'une phase discontinue dispersée huileuse) qui contient, à des concentrations diverses, le dérivé de biguanide selon la présente invention seul ou en association avec un ou plusieurs filtres organiques classiques, lipophiles et/ou hydrophiles, capables d'absorber

5 sélectivement les rayonnements UV nocifs, le dérivé de biguanide et éventuellement ces filtres (et leurs quantités) étant sélectionnés en fonction du facteur de protection solaire recherché (le facteur de protection solaire s'exprimant mathématiquement par le rapport du temps d'irradiation nécessaire pour atteindre le seuil érythématogène avec le filtre UV au

10 temps nécessaire pour atteindre le seuil érythématogène sans filtre UV). Par ailleurs, des (nano)pigments minéraux (on entend par « nanopigments » des pigments dont la taille moyenne des particules primaires n'excède généralement pas 100 nm, cette taille étant de préférence comprise entre 5 nm et 100 nm, et plus préférentiellement

15 encore comprise entre 10 et 50 nm) à base d'oxydes métalliques, et en particulier d'oxyde de titane, peuvent être utilisés dans le médicament selon la présente invention. On sait en particulier que ces substances, qu'elles soient ou non associées avec des filtres organiques usuels absorbeurs d'UVA et/ou UVB, sont capables d'apporter aux compositions antisolaires

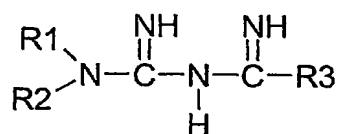
20 qui les contiennent un certain pouvoir photoprotecteur propre ou complémentaire, toutefois assez limité, et ceci en agissant par simple blocage physique des rayons UV (mécanismes de réflexion et/ou diffusion du rayonnement).

25 Dans le but d'améliorer les propriétés du médicament selon la présente invention, il est par ailleurs intéressant d'introduire dans ce dernier des polymères épaississants à propriétés émulsionnantes et parmi lesquels on peut tout particulièrement citer les copolymères réticulés de type acide acrylique/acrylates d'alkyles en C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>, tels que ceux connus sous les

30 noms de marque « PEMULEN TR-1 » et « CARBOPOL 1342 » de chez Goodrich, dont l'emploi est en fait aujourd'hui des plus répandu.

Dans un mode de réalisation particulière de l'invention, le dérivé de biguanide ou son sel pharmaceutiquement acceptable est combiné avec au moins un autre principe actif.

- 5 La présente invention concerne également l'utilisation cosmétique d'un dérivé de biguanide de formule générale I suivante :



(1)

- 10 dans laquelle :

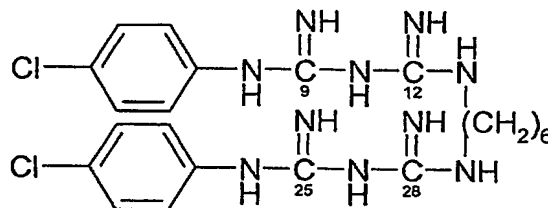
les groupes R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un groupe cycloalkyle, un hétérocycle, un groupe alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un groupe aryle, un groupe aralkyle, un groupe aryloxyalkyle ou un groupe hétéroaryle

- 15 ou R1 et R2 pris ensemble représentent un alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>  
pouvant contenir un ou plusieurs hétéroatomes

et le groupe R3 représente une amine primaire, secondaire ou tertiaire

ou de son sel pharmaceutiquement acceptable

- 20 à l'exception du composé de formule



pour protéger la peau contre les effets indésirables et/ou inesthétiques des radiations UVB, tels que par exemple coups de soleil, le vieillissement, (apparition des rides et des taches brunes).

Les exemples ci-après de compositions selon l'invention et d'étude d'activité sont donnés à titre d'illustration et sans caractère limitatif.

## EXEMPLES

5

Plusieurs formes pharmaceutiques ont été préparées sans agent conservateur. Les pourcentages sont exprimés en poids.

### Exemple de formulation 1 :

10 Metformine : 1%.

Gel neutre d'hydroxypropylcellulose (Klucel d'Aqualon type 99 MF EP) à 2,9% : complément à 100%.

### Exemple de formulation 2 :

Metformine : 1%.

15 Gel chargé de carboxyméthylcellulose de sodium (Aqualon) à 4,5% : complément à 100%.

### Exemple de formulation 3 :

Metformine : 1% en poids par rapport à la phase lipophile.

20 Emulsion d'hydrocérine (excipient gras de chez Roc® contenant de la vaseline, de l'huile de paraffine, des triglycérides, des éthers de polyoxyéthylène et de la cérisine) à 33% (H/L) : complément à 100%.

## ETUDE DE L'ACTIVITE PROTECTRICE D'UNE POMMADE COMPRENANT DE LA METFORMINE VIS A VIS D'UN EFFET 25 IMMUNOSUPRESSEUR SUR LES CELLULES DE LANGERHANS

30 Cette étude a pour but de mettre en évidence l'activité protectrice de la metformine vis-à-vis d'un effet photo immunosuppresseur (déplétion des cellules de Langerhans) induit par une irradiation UVB, sur un modèle de peau humaine maintenue en survie.

L'activité photo immunosuppressive induite par les UVB est évaluée par le dénombrement des cellules de Langerhans dans épiderme séparé et dans les coupes tissulaires après marquage anti-CD1a.

## 5 **Mode opératoire**

### ***Explants :***

27 explants de peau humaine ont été préparés et mis en survie en milieu de culture. Ils sont répartis en 9 lots de trois explants : trois lots témoins, trois lots excipients et trois lots pommade contenant de la metformine à 1 %  
10 (exemple de formulation 3).

### ***Irradiation :***

3 lots (témoin, excipient et pommade) sont exposés à une irradiation UVB de 4 J/cm<sup>2</sup>, trois lots (témoin, excipient et pommade) à une irradiation UVB  
15 de 6 J/cm<sup>2</sup> et les trois derniers lots sont placés à l'obscurité le temps de l'irradiation.

### ***Application des produits en mode préventif :***

L'application quotidienne de pommade est de 4 mg par explant, pendant 3  
20 jours avant l'irradiation.

### ***Histologie :***

L'analyse des explants témoins et traités a été réalisée 24 h après l'irradiation.  
25 L'immunomarquage des cellules de Langerhans avec l'anti-CD1a a été effectué dans épiderme séparé et dans les coupes tissulaires.

## **Résultats**

### ***Explants Témoins non irradiés:***

Les cellules de Langerhans observées sont très grandes, très dendritiques,  
5 montant bien dans l'épiderme.

### ***Explants Témoins irradiés avec UVB à 4 J/cm<sup>2</sup> et à 6 J/cm<sup>2</sup>:***

Le nombre des cellules de Langerhans est nettement plus faible par rapport  
au témoins non irradiés. Elles ont des corps cellulaires condensés et une  
10 forte diminution de la dendricité.

### ***Explants traités avec les excipients seuls irradiés à 4 J/cm<sup>2</sup> et à 6 J/cm<sup>2</sup>.***

Les cellules de Langerhans sont en déplétion. Leur morphologie est  
15 identique à celle visualisée dans les explants irradiés à 4 J/cm<sup>2</sup> et à 6 J/cm<sup>2</sup>  
et non traités.

### **Explants traités avec la pommade et irradiés à 4 J/cm<sup>2</sup> et à 6 J/cm<sup>2</sup> :**

Le nombre des cellules de Langerhans est plus important dans les explants  
20 irradiés et traités avec la pommade contenant la metformine, que dans les  
explants irradiés non traités. De plus ces cellules sont bien dendritiques et  
ont la morphologie générale proche de celle observée dans les explants  
non irradiés.

## **Conclusions**

Les résultats des études histologiques et notamment l'immunomarquage  
des cellules de Langerhans dans des explants soumis aux observations 24  
heures après l'irradiation montrent l'action protectrice de la metformine. En  
30 effet, lorsque la pommade est appliquée préventivement, son activité  
protectrice est très significative ce qui se traduit par un grand nombre de  
cellules Langerhans conservées intactes.



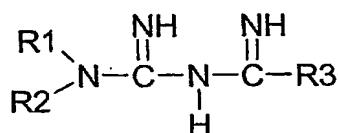
12

Sur la base de ces résultats, on peut donc envisager l'utilisation de la metformine pour la prévention des agressions des rayons solaires.

5

## REVENDECATIONS

1. Utilisation d'un dérivé de biguanide de formule générale I suivante :



(1)

**dans laquelle :**

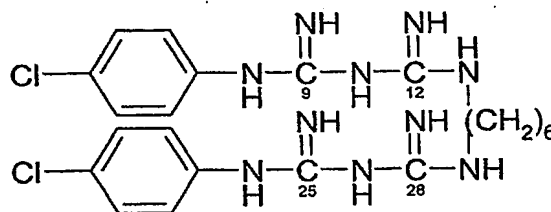
les groupes R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un groupe cycloalkyle, un hétérocycle, un groupe alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un groupe aryle, un groupe aralkyle, un groupe aryloxyalkyle ou un groupe hétéroaryle

ou R1 et R2 pris ensemble représentent un alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>  
pouvant contenir un ou plusieurs hétéroatomes

et le groupe R3 représente une amine primaire, secondaire ou  
15 tertiaire

ou de son sel pharmaceutiquement acceptable

à l'exception du composé de formule



pour fabriquer un médicament destiné à protéger la peau contre les effets  
20 nocifs des radiations UVB.

**2. Utilisation selon la revendication 1 destinée à protéger la peau contre les coups de soleil et les cancers de la peau.**

25 3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2 pour fabriquer un médicament ayant une activité protectrice vis à vis de l'effet photo immunosuppresseur induit par une irradiation UVB sur les cellules de Langerhans.



4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que les groupes R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>.

5 5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le groupe R3 représente NH<sub>2</sub>.

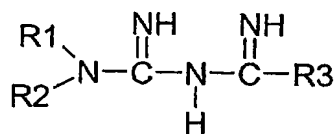
6. Utilisation selon la revendication 5 caractérisée en ce que le dérivé de biguanide est la metformine, avantageusement sous la forme d'un chlorhydrate.

10 7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes prises séparément caractérisée en ce que le médicament se présente sous une forme pharmaceutique à usage local.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes prise séparément caractérisée en ce que le médicament contient de 0,02 à 15 2% en poids du dérivé de biguanide ou de son sel pharmaceutiquement acceptable et un excipient approprié.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le dérivés de biguanides ou son sel pharmaceutiquement acceptable est combiné avec au moins un autre 20 principe actif.

10. Utilisation cosmétique d'un dérivé de biguanide de formule générale I suivante :



25

(I)

dans laquelle :

les groupes R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un groupe cycloalkyle, un hétérocycle, un groupe alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un groupe aryle, un groupe 30 aralkyle, un groupe aryloxyalkyle ou un groupe hétéroaryle

1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679, 2680, 26

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 84